

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/112761 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/519,  
31/191, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006944

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Juni 2004 (28.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
2003 1123/03 26. Juni 2003 (26.06.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK EPROVA AG [CH/CH]; Im Laternenacker  
5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOSER, Rudolf  
[CH/CH]; Lahnhalde 11, CH-8200 Schaffhausen (CH).  
AMMANN, Thomas [CH/CH]; Seebestrasse 1, CH-8460  
Marthalen (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK EPROVA AG; Im  
Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 3. März 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABLE 5, 10-METHYLENE-TETRAHYDROFOLATE PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: STABILE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN VON 5,10-METHYLENTETRAHYDROFO-  
LAT

(57) Abstract: The invention relates to 5,10-methylene-(6R)-,-(6S)-or (6R,S)-tetrahydrofolate (MTHF) pharmaceutical compounds whose stability is due to the adjustment thereof to a basic pH value and to a simultaneous citrate use. Said stabilisation is self-producible in the absence of a reducing agent. Said invention is particularly suitable for preparing lyophilization solution or lyophilisates or dry powders and dry mixtures since the stable MTHF solutions can be filled at the high concentration thereof into corresponding recipients like, for example vials, ampoules etc. Said lyophilisates are surpassingly storable and stable. They are easily reconstituted by adding water or aqueous solutions, thereby providing diluted injection solutions ready for use with an excellent stability. Said invention also makes it possible to produce highly concentrated calcium or acid MTHF salts, even difficult-to-dissolve, in the form of isotonic physiologically compatible solutions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf stabile pharmazeutische Zusammensetzungen von 5,10-Methylen-(6R)-, -(6S)- oder -(6R,S)-tetrahydrofolat durch die Einstellung auf einen basischen pH-Wert und die gleichzeitige Verwendung von Citrat. Die Stabilisierung erfolgt selbst in Abwesenheit eines Reduktionsmittels. Die vorliegende Erfindung eignet sich besonders zur Herstellung von Lyophilisationslösungen und Lyophilisaten oder Trockenpulvern und Trockenmischungen, da die stabilen MTHF Lösungen in hohen Konzentrationen in entsprechende Gefässe, wie z.B. Vials, Ampullen, etc., abgefüllt werden können. Die Lyophilisate sind überraschend gut lagerfähig und stabil. Durch Zugabe von Wasser oder wässrigen Lösungen lassen sie sich problemlos rekonstituieren, wobei auch die fertigen klaren Injektionslösungen wiederum ausgezeichnete Stabilitätseigenschaften aufweisen. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es überdies, selbst schwerlösliche Calcium- oder saure Salze von MTHF in hohen Konzentrationen und als physiologisch verträgliche isotonische Lösungen zuzubereiten.

WO 2004/112761 A3